

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-122420

(43)Date of publication of application : 14.07.1984

(51)Int.Cl.

A61K 9/06
// A61K 31/045
A61K 31/125

(21)Application number : 57-228116

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT FACTORY
INC

(22)Date of filing : 28.12.1982

(72)Inventor : FUJIMOTO KATSUO
NAKADA KENZO

(54) LOCAL OINTMENT

(57)Abstract:

PURPOSE: An ointment having viscosity in a specific range, high stability and good feeling in application, containing menthol and/or camphor and a specific basic compound as active ingredients, adding a carboxyvinyl polymer as a gelatinizing agent to them.

CONSTITUTION: A local ointment containing menthol and/or camphor, and 0.5W 3.5wt% at least one basic compound selected from diphenhydramine, dibucaine, lidocaine, chlorpheniramine, and ephedrine as active ingredients, 1W3wt% carboxyvinyl polymer as a gelatinizing agent, having viscosity in 50,000W250,000 centipoise (Brookfield type viscometer, BH type, 7 rotor, 4 rpm) range at 20° C. By the addition of the compound, the ointment capable of providing transparent and extremely improved gel, having stability for a long time, improved extensibility and spreadability, and desired viscosity can be obtained.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公告

⑫ 特許公報(B2)

昭61-46451

| | | | |
|------------------------|------|-----------|-----------------------|
| ⑬ Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 庁内整理番号 | ⑭公告 昭和61年(1986)10月14日 |
| A 61 K 9/06 | ADA | 6742-4C | |
| 47/00 | | F-6742-4C | |
| // A 61 K 31/125 | | | |
| 31/135 | | 7330-4C | |
| 31/165 | | 7330-4C | |
| 31/44 | | 7252-4C | |
| 31/47 | | 7252-4C | |

発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 局所軟膏剤

⑯特 願 昭57-228116

⑰公 開 昭59-122420

⑱出 願 昭57(1982)12月28日

⑲昭59(1984)7月14日

⑳発 明 者 藤 本 勝 夫 鳴門市大洋町木津野字仲ノ越82-19

㉑発 明 者 中 田 賢 三 鳴門市撫養町黒崎字八幡25

㉒出 願 人 株式会社 大塚製薬工 鳴門市撫養町立岩字芥原115
場

㉓代 理 人 弁理士 三枝 英二 外2名

審 査 官 柿 沢 恵 子

1

2

㉔特許請求の範囲

1 メントールおよび(または)カンフルと共に有効成分としてジフェンヒドラミン、ジブカイン、リドカイン、クロルフェニラミンおよびエフェドリンからなる群から選ばれた少なくとも1種の塩基性化合物0.5~3.5重量%を含有し、且つゲル化剤としてカルボキシビニルポリマー1~3重量%を配合されてなり、20℃における粘度が5万~25万センチポイズ(B型粘度計BHタイプ、7号ローター、4rpm使用による)の範囲にある軟膏剤形態を有することを特徴とする局所軟膏剤。

発明の詳細な説明

本発明は局所軟膏剤、詳しくはカルボキシビニルポリマーをゲル化剤(軟膏基剤)として利用した改良された局所軟膏剤に関する。

従来よりセルロース、カラヤゴム、ペクチン、ゼラチン、コラーゲン等の天然高分子化合物、ヒドロキシプロピルセルロース、CMC-Na、デキストリン、グリチルリチン酸ジカリウム等の天然高分子化合物及びその誘導体、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルピロリドン等の合成高分子化合物等をゲル化剤として利用した医薬品は、鎮痒剤、鎮痛剤、消毒殺菌剤、パップ剤等として種々知られている。これら

のうちで特にカルボキシビニルポリマーは、製剤中のアルコール含有量に影響を受けない所からゲル化剤として慣用されている。しかし該カルボキシビニルポリマーによる製剤の増粘及びゲル化は、製剤中に中和剤殊にトリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエチルアミン等の有機アミンを配合して上記ポリマーのカルボキシ基を中和することにより行なわれている(特公昭52-18250号公報、同54-18329号公報、同56-10886号公報等参照)。しかしながら上記中和剤として用いられる有機アミンは、近年ある条件下に試験管内及び生体内でN-ニトロソ化合物に転化し、該N-ニトロソ化合物は魚類からサルに至るまで多くの動物種族に対して強いガン原性を示す発ガン性物質であることが報告された(食衛誌vol.15、No.6、1974年12月、第419~433頁参照)。また、アメリカ食品薬品庁(FDA)は、市販の化粧品サンプル36種類について、ニトロソアミンの分析を行ない、このほどその結果を発表した。それによれば、その半数にニトロソアミンが検出され、最もひどい例では13万PPb(0.13%)という値が得られた。このニトロソアミンは主としてN-ニトロジェタノールアミンであり、FDAの分析ではその他のニトロソアミンも付随

的に僅か発見されたといわれている。さらに、有機アミン類は1980年発行の官報16105号及び16106号によれば、皮膚アレルギーの原因になり得ることが示されている。そのため、人体に直接使用される医薬部外品に含まれる有機アミンは、化粧品成分として表示しなければならないもの即ちジェタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリプロパノールアミン及びトリエタノールアミン（厚生省告示第167号参照）の他に、モノエタノールアミンが表示義務を負っている。

発明者は、従来よりゲル化剤として慣用される上記カルボキシビニルポリマーの安全性の高い中和剤について、有機アミンに代わるべき、数多くの薬品について検討した。その結果、中和剤を用いず直接、塩基性の主成分即ちジフェンヒドラミン、ジブカイン、リドカイン、クロルフエニラミン及びエフェドリンから選ばれた少なくとも一種の所定量を配合するときには、カルボキシビニルポリマーは増粘し、軟膏剤形態の透明で極めて良好なゲルが得られ、しかも上記塩基性化合物は、その本来の薬効を全く阻害されることなく発揮するという全く新しい知見を得た。本発明はこの新知見に基づいて完成されたものである。

即ち本発明は、メントールおよび（または）カンフルと共に有効成分としてジフェンヒドラミン、ジブカイン、リドカイン、クロルフエニラミンおよびエフェドリンからなる群から選ばれた少なくとも1種の塩基性化合物0.5~3.5重量%を含有し、且つゲル化剤としてカルボキシビニルポリマー1~3重量%を配合されてなり、20℃における粘度が5万~25万センチポイズ（B型粘度計BHタイプ、7号ローター、4rpm使用による）の範囲にある軟膏剤形態を有することを特徴とする局所軟膏剤に係る。

本発明の局所軟膏剤は、従来より消炎、鎮痛剤等の有効成分として慣用されているメントールおよび（または）カンフルと共に、ジフェンヒドラミン、ジブカイン、リドカイン、クロルフエニラミンおよびエフェドリンからなる群から選ばれた少なくとも1種の塩基性化合物の0.5~3.5重量%を配合させることを必須とする。上記各塩基性化合物は、それら自体抗ヒスタミン剤、局所麻酔剤、アドレナリン作働神経剤の有効成分として知られるものであるが、本発明では、これを上記有

効成分としてのみならず、ゲル化剤とするカルボキシビニルポリマーの中和剤としても兼用する点をその最大の特徴とし、これに基づいて従来のこの種ゲル化剤を用いた製品に見られる如き、発ガン性物質として作用するニトロソアミン類を生成するおそれのある中和剤の使用を回避して、非常に安全で、しかも上記塩基性化合物本来の薬効をも十分に発揮させるに成功したものである。該塩基性化合物の配合量は上記範囲内にあることが必要であり、これが上記範囲を外れる場合は、所望の軟膏剤形態の製品の取得が困難となる。

また本発明軟膏剤においてゲル化剤とするカルボキシビニルポリマーとしては、従来よりこの種ゲル化剤として慣用される各種のものをいずれも使用できる。その代表例としては例えば米国グッドリッチ・ケミカル社（B、F、Goodrich Chemical Co.）から市販される「カーボポール（Carbopol）934、940及び941」又は日本純薬社から市販される「ジュンロンPw-110」、和光純薬社から市販される「ハイビスワコー103、104及び105」を例示することができる。該カルボキシビニルポリマーの配合量は、1~3重量%の範囲から選択され、これは上記特定の塩基性化合物により中和（架橋）され、製品粘度を5万~25万センチポイズ（20℃における、B型粘度計BHタイプ、7号ローター、4rpm使用、以下同じ）の範囲の適当な軟膏剤形態とする。上記カルボキシビニルポリマーの配合量が上記範囲を外れる場合は、所望の粘度範囲を有する軟膏剤形態が発現されない。

本発明軟膏剤は上記特定の塩基性化合物及びカルボキシビニルポリマーの夫々の所定量を配合する点を除いては、通常この種の軟膏剤と同様に調整され、また他に適当な添加剤を添加配合することができる。適当な添加剤としては例えばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ハイドロプロピルセルロース、メチルポリシロキサン、ポリビニルピロリドン及びポリビニルアルコール等の塗布感改良剤又は保湿剤、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（POE20、40、80、100モル付加）、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル、エマレックス640等の界面活性剤等を例示することができ、之等の添加剤は通常使用される総

(3)

特公 昭 61-46451

5

6

量として一般には製剤中に約5~20重量%の範囲で配合することができる。

本発明軟膏剤の調整方法は、特に限定されるものではないが、通常メントール及び(又は)カンフルに他の添加剤をアルコール水溶液とした後、これにカルボキシビニルポリマーの水溶液を加え、更にジフェンヒドラミン、ジブカイン、リドカイン、クロルフェラミン及びエフェドリンから成る群から選ばれた少なくとも1種の塩基性化合物を加え、充分に攪拌することにより行なわれる。ここで用いられるメントール及び(又は)カンフルは、夫々d-体、l-体及びdl-体のいずれであつてもよい。之等メントール及び(又は)カンフル及び他の添加剤の溶媒として用いられるアルコール類としては通常のもの例えば代表的にはエチルアルコールが用いられるが他の低級アルコール類例えばメタノール、イソプロパノール等を単独で又は上記エチルアルコールと併用してもよい。之等溶媒の使用量は有効成分化合物を溶解できることを前提として適宜に決定できるが、通常得られる製剤中に約30~70重量%の範囲となる量とするのが適当である。

かくして本発明によれば、非常に透明且つ長期間安定で延びのある塗布感の良好な、所望粘度を有する軟膏剤を収得できる。該軟膏剤はこれを処置の要望される例えば皮膚表面に塗擦する時には、皮膚表面に存在する塩分によりゲル形態がゆるやかに崩壊し、粘度低下が生じこれにより上記塗擦を容易にすると共に、ゲル化剤と有効成分とする塩基性化合物との結合が離れ、該塩基性化合物が次第に界面活性剤の浸透作用の影響も受けて皮膚表面より吸収され、かくしてその本来の鎮痛、消炎作用乃至は局所麻酔作用、抗ヒスタミン作用等が長期に亘つて持続発現される。しかも本発明軟膏剤は、従来のこの種ゲル化剤を用いた製剤の如く中和剤としてのトリエタノールアミンやジイソプロパノールアミン等を配合していないため、之等に基づく発ガン性の危険はなく、更に皮膚アレルギー等の危険もない。

以下本発明を更に詳細に説明するため本発明局所軟膏剤の実施例を挙げる。

実施例 1

| | |
|-----------|------|
| ジフェンヒドラミン | 0.5g |
| d-カンフル | 3.0 |

| | |
|------------------------------|------|
| l-メントール | 3.5 |
| プロピレングリコール | 10.0 |
| ポリエチレングリコール-1500 | 2.0 |
| ポリオキシエチレン (80) 硬化ヒマシ油 | 5.0 |
| 「カーボボール940」(米国、グッドリッチ・ケミカル社) | 1.5 |
| エタノール | 42.0 |
| 精製水 | 32.5 |

100 g

プロピレングリコール、ポリエチレングリコール-1500、ポリオキシエチレン (80) 硬化ヒマシ油、カーボボール940、エタノール及び精製水の規定量を量りとり、40°以下でかき混ぜながら溶解する。次に、d-カンフル及びl-メントールを添加し、均一に溶解する。さらに、液を激しく混ぜながらジフェンヒドラミンの規定量を徐々に加え、ゲルを形成させる。その後しばらくかき混ぜて均一にする。これらの操作は真空中で行なう。

かくしてpH5.6、20°Cにおける粘度 18.8×10^4 センチポイズ、ゲル硬度(飯尾電機社M301ARカードメーターによる)700ダイン/cmの無色透明な局所軟膏剤を得た。

実施例 2

| | |
|-----------------------|-------|
| ジフェンヒドラミン | 1.0g |
| d-カンフル | 3.0 |
| l-メントール | 3.5 |
| グリセリン | 2.0 |
| プロピレングリコール | 2.0 |
| ポリオキシエチレン (80) 硬化ヒマシ油 | 5.0 |
| 「カーボボール940」 | 1.3 |
| エタノール | 35.0 |
| 精製水 | 47.2g |

計 100 g

グリセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン (80) 硬化ヒマシ油、カーボボール940、エタノール及び精製水の規定量を量りとり、以下、各成分上記記載の規定量を取り、実施例1と同様操作して本発明局所軟膏剤を得る。

実施例 3

実施例2においてポリオキシエチレン (80) 硬化ヒマシ油の代わりに、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテルを用いる。操作も同様として本発明局所軟膏剤を得る。

(4)

特公 昭 61-46451

7

8

実施例 4

実施例1において、ジフェンヒドラミンの代わりにリドカインを用い、他の成分及び操作法も全て実施例1と同様として本発明局所軟膏剤を得る。

実施例 5

実施例3において、ジフェンヒドラミンの代わりに、リドカインを用い、他の成分及び操作法も全て実施例3と同様として本発明局所軟膏剤を得る。

実施例 6

実施例3において、ジフェンヒドラミンの代わりに、クロルフェニラミンを用い、他の成分及び操作法も全て実施例3と同様として本発明局所軟膏剤を得る。

実施例 7～9

下記各成分を用い実施例1と同一操作により本発明局所軟膏剤を得た。

実施例 7

| | |
|------------------------------|------|
| l-メントール | 3.5% |
| d-カンフル | 3.0 |
| ジフェンヒドラミン | 1.0 |
| グリセリン | 2 |
| プロピレングリコール | 2 |
| ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールエーテル | 5 % |
| エタノール | 35 |

| | |
|-----------|------|
| 精製水 | 47.2 |
| カーボボール940 | 1.3 |

実施例 8

| | (wt%) |
|-----------------|-------|
| 5 l-メントール | 3.5% |
| d-カンフル | 3.0 |
| ジフェンヒドラミン | 1.0 |
| リドカイン | 2.0 |
| ポリエチレングリコール1500 | 8 |
| 10 エタノール | 40 |
| 精製水 | 41.1 |
| カーボボール940 | 1.0 |
| ハイドロプロピルセルロース | 0.4 |

実施例 9

| | (wt%) |
|--------------------|-------|
| 15 l-メントール | 3.5% |
| d-カンフル | 3.0 |
| ジフェンヒドラミン | 1.0% |
| リドカイン | 2 |
| 20 ポリエチレングリコール1500 | 8 |
| エタノール | 40 |
| 精製水 | 41 |
| 「ジュンロンpw-110」 | 1.5 |

上記各実施例で得た本発明局所軟膏剤の性状を、各軟膏剤の調製に当り有効成分とする塩基性化合物のみを配合することなく、その分精製水量を増加させて調製したそれ（ゲル化前）と対比して示せば、下記第1表の通りである。

第 1 表

| 実施例No. | 本 発 明 軟 膏 剤 | | | | ゲル化前 | |
|--------|-------------|--------------------|-----------------------------|------|------|------------------|
| | pH | 粘度(cps) | ゲル硬度 | 外観 | pH | 粘 度 |
| 1 | 5.6 | 18.8×10^4 | dyne/cm ² 700 | 無色透明 | 3.7 | 測定不可 200cps以下 |
| 2 | 6.2 | 19.0×10^4 | 675 | 無色透明 | 3.5 | 測定不可 200cps以下 |
| 3 | 6.1 | 20.3×10^4 | 739 | 無色透明 | 3.6 | 1280cps |
| 4 | 5.6 | 17.9×10^4 | 683 | 無色透明 | 3.7 | 測定不可 200cps以下 |
| 5 | 5.8 | 24.1×10^4 | 700 | 無色透明 | 3.6 | 1280cps |
| 6 | 6.1 | 20.4×10^4 | 524 | 無色透明 | 3.6 | 1280cps |
| 7 | 6.0 | 17.6×10^4 | 483 | 無色透明 | 3.4 | 420cps |

| 実施例No. | 本 発 明 軟 膏 剤 | | | | ゲル化前 | |
|-----------|---------------------|---|--|-----------|--------------|---|
| | pH | 粘度(cps) | ゲル硬度 | 外観 | pH | 粘 度 |
| 8 | 7.7 | 23.9×10^4 | 704 | 無色透明 | 3.7 | 1420cps |
| 9 | 7.6 | 18.5×10^4 | 611 | 無色透明 | 3.5 | 測定不可 200cps以下 |
| 注) 測定法 | 物を直接 測 定 す る。 | 測定条件 B 型粘度計 BHタイプ、7号ロータ ー、4rpm-5分後(20 ℃) | 飯尾電機 製M301AR カードメ ーターに よる。 | 目視によ る | 液を直接 測定する | 測定条件 B 型粘度計 BLタイプ、3号ロータ ー、6rpm-5分後(20 ℃) |

使用機器

- (1) pH計：堀場pHメーターL7-LG型
 (2) カードメータ：飯尾電機製M301AR型

尚ゲル化前試料の粘度につき、B型粘度計BL 15ろ、実施例1では100cps、実施例2では
 タイプ3号ローター6rpm5分(20℃)の条件で測定 120cps、実施例4では95cps及び実施例9では
 定不可であった試料を、B型粘度計BLタイプ2 100cpsであった。
 号ローター6rpm(20℃)の条件で測定したとこ

Best Available Copy